

Stress og aldring

Anders Jørgensen¹, Martin Balslev Jørgensen¹ & Henrik Enghusen Poulsen^{2,3,4}

»... the six hours of deadly terror which I then endured have broken me up body and soul.

You suppose me a very old man – but I am not«.

Fra »A Descent Into the Maelstrom«,

Edgar Allan Poe, 1841.

»You worry too much my friend – you're going to die young«.

Marokkansk hotelejer til førsteforfatteren,

Atlasbjergene, 1999.

Ovenstående citater illustrerer, hvordan det på tværs af tider og kulturer har været en menneskelig antagelse, at psykologiske stresstilstande kan fremme aldring. En tidlig videnskabelig indikation af en sammenhæng kom fra undersøgelser af overlevende krigsfanger fra 2. verdenskrig, herunder amerikanske soldater, der var taget til fange under Stillehavskrigen, og kz-fanger fra Danmark og Norge. Soldater og modstandsfolk, der havde været udsat for de ekstreme fysiske og psykiske stresspåvirkninger i fangelejrene, udviste hyppigt alvorlige kognitive problemer, en høj forekomst af en række somatiske sygdomme og en øget mortalitet, som bestod længe efter hjemkomsten [1].

Den moderne videnskab har især i det seneste årti beskæftiget sig med potentielle kausale mekanismer bag de somatiske effekter af psykologiske stresstilstande, og det har vist sig, at stress formentlig kan påvirke cellulære aldringsprocesser. I denne artikel vil vi præsentere udvalgte data, der belyser den komplekse relation imellem stress og aldring. Vi anvender her det psykologiske stressbegreb, dvs. den subjektive oplevelse af en ekstern trussel mod homøostasen, der overstiger individets *coping*-kapacitet.

STRESS OG CELLULÆRE ALDRINGSFÆNOMENER

Aldring er et kun delvist forstået fænomen, der indebærer forandringer på gen-, molekyle-, celle-, organ- og organismeniveau. De cellulære mekanismer bag aldring omfatter bl.a. dysfunktion af telomerer, øget DNA-skade-signalering og akkumulation af celleskader, der er forårsaget af reaktive iltforbindelser. Disse begivenheder er på forskellig måde indbyrdes relaterede (for en detaljeret gennemgang henvises til [2]). Særligt to fænomener er blevet undersøgt og fundet

påvirket ved psykologiske stresstilstande: Telomerlængde og oxidativt stress (**Figur 1**).

Telomerer

Telomerer er komplekser af repeterede nukleotidsekvenser og associerede proteiner, der findes i enderne af kromosomerne. Telomererne beskytter genomet, bl.a. ved at forhindre, at den frie ende af DNA-strengen bliver tolket som et DNA-strengs-brud. Telomererne forkortes med hver celledeling, og når de bliver tilstrækkeligt korte, vil cellen typisk ophøre med at dele sig (såkaldt cellulær senescens) eller undergå apoptose. I germinal- og stamceller vedligeholdes telomerernes længde af enzymet telomerase, og ved eksperimentelt øget telomeraseaktivitet kan man forlænge cellers og muligvis også forsøgsdyrs levealder. Det er imidlertid fortsat omdiskuteret, i hvilket omfang telomerer spiller en kausal rolle ved aldring. I visse studier med mennesker er telomerlængden blevet påvist at være prædiktør for mortalitet og morbiditet i alderdommen, mens man i andre undersøgelser ikke har fundet en klar sammenhæng [2].

I et ofte citeret studie fra 2004 blev telomerlængde og telomeraseaktivitet målt i hvide blodlegemer hos mødre til kronisk syge børn (n = 39) og hos en kontrolgruppe af mødre til raske børn (n = 19). Der var ikke forskel på telomerlængde og enzymaktivitet imellem de to grupper, men varigheden af børnenes sygdom viste sig at være signifikant negativt korreleret til telomerlængden hos mødrene – jo længere tids sygdom hos barnet, desto kortere telomerer hos moderen. Samtidig var det oplevede stressniveau både hos de omsorgsgivende

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center

København,

Rigshospitalet

2) Klinisk Farmakologisk

Laboratorium,

Rigshospitalet

3) Klinisk Farmakologisk

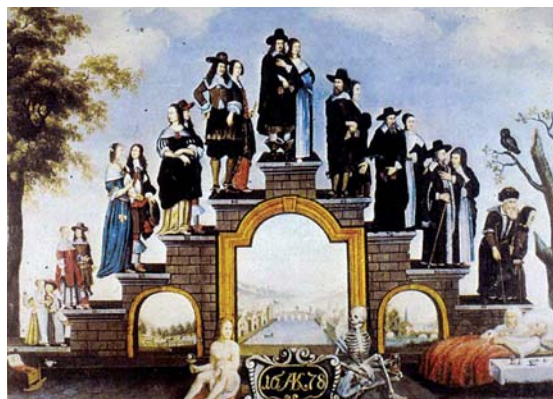
Afdeling, Bispebjerg

Hospital

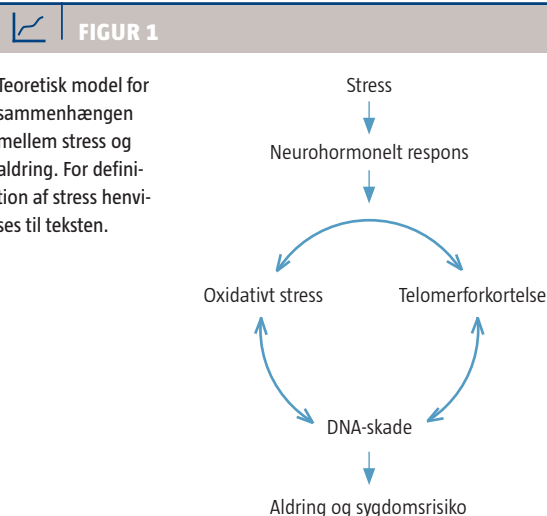
4) Det Sundhedsviden-

skabelige Fakultet,

Københavns Universitet



»The ageing ladder«.



mødre og hos mødre i kontrolgruppen ligeledes negativt korreleret til telomerlængden [3]. Efterfølgende har andre fundet en reduktion af telomerlængden hos både patienter med affektiv sygdom [4] og patienter med skizofreni [5].

I et helt nyt prospektivt studie undersøgte man sammenhængen mellem stressbelastninger i barndommen og telomerlængden. Hos rumænske børn, der havde tilbragt varierende tid i enten familiepleje eller under en socialt depriverende institutionsanbringelse, fandt man en negativ korrelation imellem telomerlængden og institutionaliserings varighed [6].

Oxidativt stress

Oxidativt stress betegner den konstante dannelse af frie, reaktive iltforbindelser (*reactive oxygen species*, ROS), der overvejende opstår som følge af den mitokondrielle respiration, og som indgår i en dynamisk balance med cellens antioxidante mekanismer. ROS kan direkte beskadige vigtige makromolekyler i cellen, såsom lipider, proteiner og DNA/RNA. Graden af oxidativt stress er forbundet med telomerhomøostasen, idet telomerer forkortes under induceret oxidativt stress. Derudover aktiverer ROS en række signalkaskader, hvoraf mange er forbundet med cellulære aldringsprocesser [7]. Mængden af oxideret DNA stiger med alderen, og mennesker og forsøgsdyr, der genetisk mangler evnen til at reparere oxidative læsioner og andre DNA-læsioner, udviser fænotypisk accelereret aldring og neurodegeneration [8].

Oxidativt stress måles som regel ved oxidationsprodukter af DNA/RNA, lipider eller proteiner eller ved aktiviteten af antioxidante enzymesystemer. I flere studier, der er udført med forskellige dyremodeller for både akut og kronisk stress, har man fundet ændringer

i disse parametre i f.eks. lever, hjerte og hjerne herunder i frontalcortex og hippocampus, som begge indgår i reguleringen af det fysiologiske stressrespons og begge er sensitive over for glukokortikoider [9, 10].

Hos mennesker har man i et ældre studie af japanske arbejdere fundet, at graden af oxidativ DNA-skade i leukocytter korrelerede med oplevet arbejdsbelastning og oplevet stress, men interessant nok kun hos de kvindelige forsøgspersoner (der indgik dog kun 27 personer af hvert køn i undersøgelsen) [11]. En tilsvarende markør for oxidativ DNA-skade er fundet at være øget i serum hos patienter med depression i forhold til hos raske kontrolpersoner, hvor man samtidig fandt en positiv korrelation med antallet af depressive episoder og depressionernes sværhedsgrad [12].

STRESSHORMONER OG CELLULÆR ALDRING

Det er sandsynligt, at den centrale forbindelse imellem stresstilstande og aldringsprocesser er længerevarende stigninger eller dysreguleringer af stresshormoner. Langvarigt øget kortikosteron (gnaveres analog til kortisol) påvirker forskellige mål for mitokondriefunktionen negativt og kunne dermed også tænkes at medføre øget lækage af ROS [13]. Endvidere er det påvist in vitro, at både katekolaminer og kortisol påvirker ekspansionen af DNA-reparationsenzymene og nedsætter den samlede DNA-reparationskapacitet [14].

Det er blevet påvist hos rotter, at kortikosteron alene kan fremkalde de samme biokemiske tegn på øget oxidativt stress i lever, hjerte og hjerne, som ses efter kronisk immobilisationsstress [9]. Endvidere inducerer kortikosteron dosisafhængigt mitokondriel oxidativ DNA-skade i leveren [15]. Vi har for nylig fundet en association imellem 24-timers-urinudskillelsen af kortisol og markører for oxidativ DNA- og RNA-skade hos ældre, overvejende raske mennesker (n = 220) [16]. Samlet er det sandsynligt, at de accelererede cellulære aldringsfænomener, der er observeret ved psykologisk stress, er medieret af stresshormoner.

STRESS OG RISIKOEN FOR ALDERSRELATERET SYGDOM

Den epidemiologiske forskning har primært belyst emnet ved undersøgelser af associationen imellem stress og forekomsten af sygdomme, hvor fremskreden alder er en væsentlig risikofaktor.

En anden hyppigt forekommende aldersrelateret sygdom er demens. Ved psykiske sygdomme som f.eks. depression – hvor kortisolniveauet ofte er forhøjet – har undersøgelser peget på en øget risiko for, at der udvikles demenslidelser. Denne risiko synes at være dosisafhængig, dvs. at der er øget risiko med øget antal af depressive episoder [17]. I en nyligt

publiceret undersøgelse med 1.462 svenske kvinder fandt man en association imellem oplevet psykologisk stress midt i livet og risikoen for demens i alderdommen. Risikoen steg med graden af stress, således at hyppig/konstant stress ved én, to eller alle tre opfølgingsundersøgelser var forbundet med en *hazard ratio* på hhv. 1,10, 1,73 og 2,51 [18].

Der findes også studier af relationen imellem stress og mortalitet. F.eks. fandt man i en dansk prospektiv undersøgelse, der var baseret på flere end 12.000 deltagere, som blev fulgt over 20 år, at højt vs. lavt oplevet stress ved inklusion i undersøgelsen var forbundet med en ca. 30% højere total mortalitet, men kun hos de mandlige deltagere [19]. Associationen er naturligvis ikke ensbetydende med en kausal sammenhæng.

Ved de epidemiologiske undersøgelser korrigeres der ofte for kendte risikofaktorer, herunder f.eks. overvægt, dyslipidæmi og rygning. Det er imidlertid en væsentlig pointe, at psykologisk stress indgår i et samspil med disse faktorer. Kronisk stress kan påvirke kognition og adfærd, ofte i retning af en mere sundhedsskadelig livsstil. Langvarigt forhøjet kortisolniveau kan i sig selv føre til vægtøgning og insulinresistens. Endelig er stress forbundet med en øget produktion af proinflammatoriske cytokiner. Stress formodes således at indgå i et netværk af indbyrdes afhængige, individuelle omstændigheder fra genetisk disposition, opvækstforhold og livsstil til socioøkonomiske vilkår, der samlet kan påvirke sygelighed og aldring i befolkningen [20].

KONKLUSION

Både aldring og stress er ufuldstændigt forståede fænomener, der indvirker på forskellige niveauer af individets funktion, fra subcellulære processer til adfærd. Undersøgelser, der spænder fra in vitro-forsøg til epidemiologiske studier, tyder på, at stress kan fremme forskellige aspekter af aldring, og at dette kunne ske via stresshormoners indvirkning på cellulære aldringsprocesser. Det skal dog understreges, at det fortsat ikke er tilstrækkeligt underbygget, at stress er kausalt forbundet med øget mortalitet hos



FAKTABOKS

Stress påvirker en række cellulære systemer, som vides at indgå i aldringsprocessen.

Stress er associeret med en øget risiko for en række aldersrelaterede somatiske sygdomme.

Stress' indflydelse på sygdomsrisiko og aldring er sandsynligvis medieret af stresshormoner.



Stress påvirker måske aldringsprocessen.

mennesker. Det er heller ikke muligt at forudsige den individuelle stresspåvirknings aldrings- og sygdomsfremmende kapacitet, der f.eks. må antages at være afhængig af stresspåvirkningens varighed og intensitet, det individuelle neurohormonelle respons og den genetisk betingede sårbarhed over for de skadelige effekter af stress. Et øget kendskab til mekanismerne bag stress' aldringsfremmende effekter kunne få behandlings- og forebyggelsesmæssig betydning, både i forhold til befolkningen i almindelighed og i forhold til psykiske sygdomme som svær depression, bipolær lidelse og skizofreni, der alle er karakteriseret ved en markant øget somatisk morbiditet og mortalitet.

KORRESPONDANCE: Anders Jørgensen, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: anders.01.joergensen@regionh.dk

ANTAGET: 6. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Tak for fondsstøtte fra Region Hovedstaden, Region Hovedstadens Psykiatri, Ivan Nielsens Fond for Specielle Sindslidelser, Læge Gerhard Linds legat, Psykiatrisk Forskningsfond af 1967 og Marie og Børge Kroghs Fond.

LITTERATUR

1. United States Veterans Administration. Study of former prisoners of war. Veterans Administration, Office of Planning and Program Evaluation, Studies and Analysis Service, 1980:139-59.
2. Sahin E, DePinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 2010;464:520-8.
3. Epel ES, Blackburn EH, Lin J et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:17312-5.
4. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry* 2006;60:432-5.
5. Kao HT, Cawthon RM, Delisi LE et al. Rapid telomere erosion in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2008;13:118-9.
6. Drury SS, Theall K, Gleason MM et al. Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *Mol Psychiatry* 17. maj 2011 (e-pub ahead of print).
7. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R18-R36.
8. Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R et al. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 2005;120:497-512.
9. Zafir A, Banu N. Modulation of in vivo oxidative status by exogenous corticosterone and restraint stress in rats. *Stress* 2008;12:167-77.
10. Consiglio AR, Ramos AL, Henriques JA et al. DNA brain damage after stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:652-6.
11. Irie M, Asami S, Nagata S et al. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:153-7.
12. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006;68:1-7.

13. Du J, Wang Y, Hunter R et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3543-8.
14. Flint MS, Baum A, Chambers WH et al. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:470-9.
15. Caro P, Gomez J, Sanz A et al. Effect of graded corticosterone treatment on aging-related markers of oxidative stress in rat liver mitochondria. *Biogerontology* 2007;8:1-11.
16. Jørgensen A, Brødbæk K, Weimann A et al. Association between urinary excretion of cortisol and markers of oxidatively damaged DNA and RNA in humans. *PLoS One* 2011;6:e20795.
17. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75:35-41.
18. Johansson L, Guo X, Waern M et al. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain* 2010;133:2217-24.
19. Nielsen NR, Kristensen TS, Schnohr P et al. Perceived stress and cause-specific mortality among men and women: results from a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;168:481-91.
20. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1186:190-222.

Stress og hjerte-kar-sygdom

Jeanette Frost Ebstrup & Torben Jørgensen

STATUSARTIKEL

Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital

Afdækningen af risikofaktorerne for hjerte-kar-sygdom var med til at starte den moderne epidemiologi med befolkningsundersøgelser, som begyndte i USA, men hurtigt bredte sig til Europa og resten af verden [1]. *The usual suspects* inden for hjerte-kar-sygdom: rygning, fysisk inaktivitet, indtag af mættet fedt og sukker, højt kolesterolniveau og højt blodtryk blev med årene udfordret af en række andre faktorer, der strækker sig fra gener over fostertilværelse, opvækst, personlighed, sociale forhold til stress. På et tidspunkt var der identificeret mere end 300 risikofaktorer, hvorfor man begyndte at sætte faktorerne ind i et årsagsnet (**Figur 1**).

Mens mange af risikofaktorerne hurtigt blev adopteret af befolkningen og sundhedspersonalet, har stress ført en noget mere omflakkende tilværelse – intuitivt accepteret af lægmand, men opfattet med delte meninger i fagkredse [2].

I denne statusartikel vil vi forsøge at beskrive den tilgængelige viden om en sammenhæng mellem stress og hjerte-kar-sygdom samt afdække de svagheder, der er i vores forståelse af en eventuel sammenhæng.

EPIDEMIOLOGISK VIDEN

Stressmål

Stress og måling af stress har skabt voldsom debat, idet der ikke har været en universelt accepteret definition. Oprindeligt var stress defineret som et non-specifikt »fysiologisk respons« på belastning [3]. Senere så man også stress som årsag eller stressor (f.eks. livsbegivenheder) og som subjektiv reaktion eller psykologisk respons på ydre påvirkning (f.eks. stressopfattelse og emotioner) [3]. Dette har ført til tre angrebsvinkler til måling af stress: 1) den sociale vinkel, baseret på måling af stressor, 2) den psykologiske vinkel, hvor man fokuserer på personens »sub-

jektive evaluering« af stress og mestringsevnen, og 3) den biologiske vinkel, hvor man måler aktivering af »fysiologiske systemer«, der indgår i stressresponsen. Herudover er tidsfaktoren – akut eller kronisk – en vigtig brik i stressforskningen på tværs af ovennævnte angrebsvinkler [3]. I denne statusartikel fokuseres der primært på den psykologiske vinkel, og de to øvrige bliver kun kort berørt.

Den sociale vinkel – ekspositionsmaal

Ekspositionsmaal for stress, her med fokus på den sociale vinkel, er anvendt i flere epidemiologiske studier, hvor man har påvist en sammenhæng mellem psykosociale risikofaktorer som lav socioøkonomi, manglende social støtte, arbejdsbelastning, familiemæssige spændinger, depression, ængstelse og hjerte-kar-sygdom [4].

Den psykologiske vinkel – selvvurderet stress og mestringsevne

Selv med en afgrænsning til den »psykologiske stress« er litteraturen inden for området omfangsrig og meget broget. En betydelig del af forskningen omhandler selvvurderet stress, der igen groft kan deles i to grupper. I den ene gruppe findes studier, hvor man benytter internationalt validerede spørgeskemaer om selvvurderet stress (f.eks. *perceived stress scale*) [5]. Der er i flere studier påvist en sammenhæng mellem selvvurderet stress og både metabolisk syndrom og hjerte-kar-sygdom [6].

I den anden gruppe findes studier, hvor spørgsmålene om selvvurderet stress er af mere intuitiv karakter (f.eks. »føler du dig stresset?«) [7]. Disse spørgsmåle er sjældent validerede over for mere objektive stressmål og har sjældent gennemgået en regelret